

(19) [発行国] 日本国特許庁 (JP)  
 (12) [公報種別] 公開特許公報 (A)  
 (11) [公開番号] 特開2002-1116145 (P20002-116145A)  
 (43) [公開日] 平成14年4月19日 (2002. 4. 19)  
 (54) [発明の名称] 滲液濃度計測方法および溶液濃度計測装置  
 (51) [国際特許分類第7版]  
 G01N 21/49  
 21/27 F  
 // G01N 33/483  
 [F-1]  
 G01N 21/49 A  
 33/483 C  
 [審査請求] 未請求  
 [請求項の数] 1, 3  
 [出願形態] O/L  
 [全頁数] 1, 5  
 (21) [出願番号] 特願2000-308144 (P2000-308144)  
 (22) [出願日] 平成12年10月6日 (2000. 10. 6)  
 (71) [出願人]  
 [識別番号] 000005821  
 [氏名又は名称] 松下電器産業株式会社  
 [住所又は居所] 大阪府門真市大字門真1006番地  
 (72) [発明者]  
 [氏名] 何村 達朗  
 [住所又は居所] 大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器産業株式会社内  
 (74) [代理人]  
 [氏名又は名称] 石井 和郎  
 [チームコード (参考)]  
 [識別番号] 100072431  
 2G045  
 2G055  
 [Fチーム (参考)]  
 2G045 AA18 AA16 CA25 CA26 CB03 FA11 GC10 GC11  
 2G059 AA01 BB12 CC16 EE01 EE02 FF04 GC01 HH01 HH02 KK01 KK03 MM05

MM12

(57) [要約]

【課題】 計測値の精度を判定することと、この精度の判定結果に基づき計測の有効性を判定することで、計測の信頼性を向上させる。

【解決手段】 被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に、試験溶液の光学特性を計測し、濃度計測の精度を確保する。

【特許請求項の範囲】

【請求項1】 被検溶液と試験溶液の混合液の光学特性を計測することによって、前記被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であって、前記試験溶液の光学特性を計測して得られる計測值に基いて前記試験溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定することを特徴とする溶液濃度計測方法。

【請求項2】 (1) 特定の保存環境下の各保存時点において前記試験溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程。(2) 前記保存時点における試験溶液を用いた混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程。(3) 前記試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、前記試験溶液の光学特性の変化に対する前記混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程、および(4) 前記試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値および前記特性曲線に基づいて、前記試験溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値を判定する工程を含むことを特徴とする請求項1または2記載の溶液濃度計測方法。

【請求項3】 計測する前記被検溶液の光学特性が、吸光度または濁度であることを特徴とする請求項1または2記載の溶液濃度計測方法。

【請求項4】 計測する前記試験溶液および試験溶液の光学特性が、吸光度または濁度であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項5】 計測する前記混合液および試験溶液の光学特性が同じであり、同一被検の光を用いて光学特性を計測することを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項6】 計測する前記混合液および試験溶液の光学特性が同じであり、同一の光学特性計測装置を用いて計測することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項7】 前記試験溶液の濃度が高いまたは低い場合に、前記特定成分の濃度の計測値の精度が低く、前記試験溶液の濃度が低いまたは高い場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高いと判定することを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項8】 前記試験溶液の濃度が所定以下または以上である場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高く有効であると判定することを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載の溶液濃度計測方法。

【請求項9】 製造直後に最初に溶被濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および／または濁度を初期値とし、2回目以後の溶被濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および／または濁度と前記初期値とを比較し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定することを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の溶被濃度計測方法。

【請求項10】 前記吸光度および／もしくは濁度と前記初期値との差ならびに／または比が、あらかじめ設定された所定値以下である場合に、前記特定成分の濃度計測値が有効であると判定することを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の溶被濃度計測方法。

【請求項11】 被検溶液に光を照射する光源と、前記光が前記被検溶液を透過するよう前記被検溶液を保持するサンプルセルと、前記被検溶液を透過した光を検知する光センサーおよび／または前記光が前記被検溶液中を伝搬する際に発生した散乱光を検知するよう配置された光センサー2と、前記サンプルセルへ前記被検溶液および試薬溶液を導入する輸液系と、前記輸液系を制御し前記光センサー1および／または光センサー2の出力信号を解析するコンピュータとを備え、前記光センサー1の出力信号を前記被検溶液の濁度もしくは吸光度にお応じた計測値として用い、および／または前記光センサー2の出力信号を前記被検溶液の濁度に応じた計測値として用い、請求項1～10のいずれかに記載の溶被濃度計測方法で、前記被検溶液の特定成分の濃度を計測することを特徴とする溶被濃度計測装置。

【請求項12】 前記特定成分の濃度が低い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー2の出力信号を測度に応じた計測値として用い、前記特定成分の濃度が高い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー1の出力信号を測度に応じた計測値として用い、前記被検溶液の特定成分の濃度を算出することと、計測できる濃度範囲を広大することを特徴とする請求項1～1記載の溶被濃度計測装置。

【請求項13】 前記光センサー2の出力信号を前記試薬溶液の濁度に対応した計測値として用いることで、前記試薬溶液の特性検査精度を向上させることを特徴とする請求項1～2または1～3記載の溶被濃度計測装置。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、被検溶液中に溶解している溶質、例えばタンパク質などの旋光性物質の濃度を計測するための溶被濃度計測方法および溶被濃度計測装置に関する。より具体的には、本発明は、被検溶液に試薬を混合することによって、被検溶液に含まれる特定成分に起因する光学特性を変化させ、この特定成分の濃度を計測する方法および装置に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】 従来からの溶被濃度計測方法としては、例えば、金属イオン、色素または酵素などを含む試薬溶液を被検溶液に混合し、被検溶液中の特定成分と反応させることによって、被検溶液の吸光特性（吸光スペクトル）を変化させて、この吸光特性の変化を分

光器などで計測する星色法がある。また、スルホリチル酸などを含む酸性試薬溶液を被検溶液に混合し、被検溶液中のタンパク質を凝集させることで、前記被検溶液を凝固化し、濁度を計測する方法がある。

【0003】 さらに、抗原を含む被検溶液に、この抗原に対する抗体を含む試薬溶液を混合し、抗原抗体複合物を生成させて凝固化し、被検溶液を透過した透光の強度の減少や被検溶液中を伝搬する際に発生した散乱光強度の増加を検出することで、抗原濃度を決定する方法がある。この場合、例えば被検溶液が尿の場合の抗原としては、ヘモグロビン、アルブミンおよび複合体形成ホルモンなどがあげられ、被検溶液が血液の場合の抗原としては、ヘモグロビン、酸化タンパク質およびC-反応タンパク質（CRP）などがあげられる。

【0004】 一方、従来の溶被濃度計測装置としては、分光光器および液体クロマトグラフィなどを用いたものがある。また、尿検査装置としては、試薬を含浸した試験紙などを用いて観察し、尿の成分によって観察し、尿の成分を検査することができる。ここで使用される試験紙は、グルコースまたはタンパク質などの個々の検査項目に応じてそれぞれ用意される。ところが、上述の方法および装置のいずれにおいても、使用される試薬の特性変化を検査して溶被濃度計測の精度を簡単に判定する対策は、特に講じられてはいなかった。なぜなら、病院などの専門施設のように、試薬溶液の使用期間および保存環境などに関する管理体制が確立している場所では、試薬溶液の特性変化を考慮する必要性が低かったからである。

【0005】 さらに、これらの施設において専門技術を有する担当者は、特定成分の濃度が既知の標準サンプル（コントロール液およびコントロール血清など）を用い、必要に応じて計測機器（分光光器など）を含めた計測システム全体の校正や機能検査を実施している。したがって、訓練されていない業人でも実施できるような試薬の特性変化に対する対策は、特に必要とされず、充分な開発もなされていなかった。

##### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、家庭などにおいて溶被濃度計測装置を実施する場合には、以下のようないわゆる問題がある。即ち、家庭では、温度、湿度および日光などの保存環境のばらつきが大きいため、一定期間内の保存でも、試薬の特性変化のばらつきが大きくなりがちである。特に、試薬を含む容器を開封した後は、この特性変化のばらつきが大きくなることがある。また、特に一般家庭における人々は、尿検査などに応用される溶被濃度計測方法について熟知しておらず、また訓練されているわけではないことから、試薬の特性変化に対する対策技術の操作は、できる限り簡単で、かつ自動化されたものであるのが望ましい。さらに、上述のような溶被濃度計測装置を尿検査装置として一般家庭に普及させるためには、装置の小型化および低コスト化が必須である。

【0007】 そこで、本発明は、上記の問題を考慮し、試薬の特性変化を検査して計測の精度を判定することによって計測の信頼性を向上させた溶被濃度計測方法、およびかかる

方法に用いることのできる小型で携帯管理が容易な溶液濃度計測装置を提供することを目指す。換言すると、本発明は、被検溶液によって時間と共に試薬溶液の特性が変化する場合に、この特性変化を検査して、この試薬溶液を用いた計測の精度を判定することを目的とする。具体的には、本発明は、この特性の変化（色および／または比）があらかじめ設定された範囲から外れた場合に、この試薬溶液を用いた計測が有効であると判定する方法を提供することを目的とする。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、被検溶液と試薬溶液の混合液の光学特性を計測することによって、前記被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であつて、前記試薬溶液の光学特性を計測して得られる計測値に基づいて前記試薬溶液の特性を検査し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定することを特徴とする溶液濃度計測方法に関する。

【0009】より具体的には、前記方法は、（1）特定の保存環境下の各保存時点において前記試薬溶液の光学特性の逐時変化特性を求める工程、（2）前記保存時点における試薬溶液を用いた混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の逐時変化特性を求める工程、（3）前記試薬溶液および混合液の光学特性の逐時変化特性に基いて、前記試薬溶液の光学特性の変化に対する前記混合液の光学特性の変化を表す特性曲線を作成する工程、ならびに（4）前記試薬溶液の光学特性を計測して得られる計測値および前記特性曲線に基づいて、前記試薬溶液の特性を検査して、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程を含むもの有効である。

【0010】計測する前記被検溶液の光学特性が、吸光度または濁度であるのが有効である。また、計測する前記試薬溶液の光学特性が、吸光度または濁度であるのが有効である。また、上記溶液濃度計測方法においては、計測する前記混合液および試薬溶液の光学特性が同じであり、同一波長の光を用いて光学特性を計測するのが有効である。また、計測する前記混合液および試薬溶液の光学特性が同じであり、同一の光学特性計測装置を用いて計測するのも有効である。

【0011】また、前記試薬溶液の濃度が高いためは低い場合に、前記特定成分の濃度の計測値が低く、前記試薬溶液の濃度が低い場合は高い場合に、前記特定成分の濃度の計測値が高いためと判定するのが有効である。また、前記試薬溶液の濃度が所定値以下または以上である場合に、前記特定成分の濃度計測値の精度が高く有効であると判定するものが有効である。

【0012】さらに、製造直後に最初に溶液濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および／または濁度を初期値とし、2回目以降の溶液濃度計測方法に用いられる前記試薬溶液の吸光度および／または濁度と前記初期値とを比較し、前記特定成分の濃度計測値の精度を判定するのが有効である。また、前記吸光度および／もしくは濁度と前記初期値との差ならびに／または比率が、あらかじめ設定された所定値以下である場合に、前記特

定成分の濃度計測値が有効であると判定するもの有効である。

【0013】さらに、本発明は、被検溶液に光を照射する光源と、前記被検溶液を透過するように前記被検溶液を保持するサンブルセルと、前記被検溶液中を伝播する際に発生した散乱光を検知するように配置された光センサー1および／または前記光が前記被検溶液中を前記サンブルセルへ前記被検溶液および試薬溶液を導入する輸液系と、前記被検溶液を制御し前記光センサー1および／または光センサー2の出力信号を解析するコンピューターとを備え、前記光センサー1の出力信号を前記被検溶液の濃度もしくは吸光度に応じた計測値として用い、および／または前記光センサー2の出力信号を前記被検溶液の濃度に応じた計測値として用い、請求項1～10のいずれかに記載の溶液濃度計測方法で、前記被検溶液の特定成分の濃度を計測することを特徴とする溶液濃度計測装置にも適用する。

【0014】この場合、前記特定成分の濃度が低い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー2の出力信号を濃度に対する計測値として用い、前記特定成分の濃度が高い被検溶液の濃度を決定する場合には、前記光センサー1の出力信号を濃度に対する計測値として用い、前記被検溶液の特定成分の濃度を算出することで、計測できる濃度範囲を拡大するのが有効である。また、前記光センサー2の出力信号を前記試薬溶液の濃度に対応した計測値として用いることで、前記試薬溶液の特性検査精度を向上させるのが有効である。

#### 【0015】

【発明の実施の形態】上述のように、本発明は、被検溶液と試薬溶液との混合液の光学特性を計測することで、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する溶液濃度計測方法であつて、前記被検溶液の光学特性を計測する際に、前記試薬溶液の光学特性も計測して、この計測値より前記試薬溶液の特性を検査して、前記試薬溶液を用いた計測の精度を判定する溶液濃度計測方法である。この方法により、検査の信頼性や精度を向上させ、検査工程を大幅に簡略化することができる。即ち、本発明は、試薬溶液の光学特性が保存環境によって時間と共に変化する場合に、この経時変化特性を検査し、この試薬溶液を用いた計測の精度を判定することを目的とする。

【0016】本発明の方法は、種々の溶液濃度計測装置において行うことができるが、まず、本発明に係る方法を実施することのできる平行光2を投射する。サンブルセル3は、上部に開放された開口部を有し、4つの側面が透明な光学窓を有する。このサンブルセル3としては、被検溶液を保持した状態で、被検溶液に光を照射することができ、透過程および散乱光を

外部に取り出しができるものを用いる。また、被検溶液を透過した光を検知する光センサー4、および被検溶液中を伝播する際に発生した散乱光7を検知する光センサー5が設置され、コンピューター6は、光源1を制御し、光センサー4および5の出力信号を解析する。この構成においては、被検溶液の濃度が増加する場合、光センサー4の出力信号が低下し、光センサー5の出力信号が増加する。このように、濃度は透過光強度または散乱光強度より計測することができる。

[0018] さらに、図3に、本発明に係る方法を実施することのできる光学系および計測装置の部分断面構造側面図を示す。また、図4は、図3および4に示す溶液濃度計測装置の光学系のみの断面上面図である。この図3および4に示す溶液濃度計測装置は、図1および2に示す溶液濃度計測装置を設計変更したものである。したがって、光源8、サンブルセル10、光センサー11および光センサー12は、上記光源1、サンブルセル3、光センサー3、光センサー4および光センサー5と同じである。なお、光センサー4は略平行光9を検知し、光センサー5は散乱光17を検知する。

[0019] この溶液濃度計測装置においては、さらにも試験をサンブルセル10に注入する注入口13がサンブルセル10の底部に設けられている。また、サンブルセル10中の被検溶液に試験溶液を所定量注入するビベッタ14が設置され、サンブルセル10において被検溶液と試験溶液の混合液を調製することができる。また、サンブルセル10の上部の開口部から、被検溶液を所定量導入するビベッタ15が設けられている。コンピューター16は、光源8、ビベッタ14および15を制御し、光センサー11および12の出力信号を解析する。この構成においては、濃度が増加する場合、光センサー11の出力信号が低下し、光センサー12の出力信号が増加する。このように、濃度は透過光強度または散乱光強度より計測することができる。

[0020] 本発明者は、上述のような溶液濃度計測装置を用いて溶液の濃度を計測する際に、溶液濃度の測度によって計測精度に影響が生じることに着目し、本発明を完成するに至った。図1および2または3および4に示す溶液濃度計測装置を用いて、被検溶液としてサンブルセルを含む尿の濃度を計測する場合について説明する。まず、被検溶液である尿に試験溶液であるスルホアミン酸水素溶液(硫酸ナトリウムの塩を2-ヒドロキシカルボン酸が複数し、混合液が混濁する。この試験溶液の混合前後の尿に光を照射し、透過光強度の低下および/または散乱光強度の増加によってタンパク質濃度を計測することができる。

[0021] また、被検溶液である尿に抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を精製して得られた試験溶液を混合すると、アルブミン(抗原)と抗体により抗原抗体複合物が生成され、被検溶液が混濁する。この試験溶液の混合前後の尿に光を照射し、透過光強度の低下および/または散乱光強度の増加によってアルブミン濃度を計測することができる。

このように、試験溶液の混合前の散乱光強度の差より、濃度を算出することで、尿濃度

び着色などの影響を受けて、正確に濃度を計測することが可能になる。また、試験溶液の混合前後の透過光強度の変化により、即ち混合前後の透過光強度の比より、濃度を算出することができる。混濁および着色などの影響を受けて、正確に濃度を算出することが可能になる。したがって、上述の方法は、実用的効果が極めて大きく、計測および検査の信頼性を向上させることができる。

[0022] ここで、尿中のタンパク質またはアルブミンの濃度と、透過光強度または散乱光強度との関係を示す検量線をあらかじめ作成しておけば、種々の被検溶液の透過光強度または散乱光強度を計測するだけで濃度を求めることができる。しかし、この検量線を作成した時と被検溶液の濃度計測時において、被検溶液の特性が変化してしまうと、濃度計測値の精度が狂ってしまうことになる。例えば、スルホアミン酸水素溶液を低温で放置すると、スルホアミン酸水素溶液中の各種塩が析出し、試験溶液そのものの濃度が増加することがある。また、抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を精製して得られた試験溶液を低温で長時間放置すると、試験溶液そのものの濃度が増加することがある。同時に、これらの混濁した試験溶液を被検溶液に混合して得られる混合溶液の濃度も変化することがある。ただし、これらの試験溶液および混合溶液の組成(酸、緩衝剤、反応促進剤および安定化剤などの種類)、抗体の種類などによって変化する。

[0023] そこで、本発明においては、このように試験溶液の光学特性が変化する場合に、試験溶液そのものの光学特性を計測し、この計測値および混合溶液の組成を判定する。ただし、これらの試験溶液および混合溶液の濃度の変化は、試験溶液の組成においてさらに具体的に説明する。上述のように、試験溶液を長時間放置すると、試験溶液において被検溶液と試験溶液の混合液を調製することができる。例えば、色素または酵素が被検溶液の光学特性を変化したり、試験溶液中の金属イオンまたは分解することで吸光特性(吸光スペクトル)が変化したり、試験溶液中の金属イオンまたは塩分が析出したりする。また、抗体を含んだ試験溶液の場合は、抗体の変性または分解によって濃度が増加したり、各種抗体と抗体の結合および/または各種抗体同士の結合などによる沈殿によって濃度が低下することもある。これらの試験溶液の特性の変化は、試験溶液などの光学特性が変化する。例えば、色素または酵素または二酸化炭素などの光学特性が変化する。また、光源10が底面より計測することによって濃度が増加したり、光源10が底面より計測することによって濃度が低下することもある。

[0024] これらのが試験溶液の特性の変化に伴い、被験溶液の光学特性が、前記試験溶液との混合の前後で異なることがある。そして、計測された混合溶液の光学特性より特定成分の濃度を算出する際には、特性の変化していない試験溶液を用いて作成した検量線を使用するため、特性変化した試験溶液を用いた計測の精度は低いといえる。そこで、本発明においては、試験溶液そのものの吸光度および濃度などの光学特性を計測し、この計測値から、前記試験溶液を用いた計測の精度を判定するのである。

[0025] 本発明の方法を工程ごとに説明する。

1. 工程 (1)  
まず、工程 (1) として、特定の保存環境下の各保存時点において前記試験溶液の光学特

性的経時変化特性を求める。具体的には、試薬溶液の濃度および吸光度などの光学特性を、その調製直後（または試薬瓶の開封直後）からの経時的な変化を求める。即ち、保存時点とは、試薬溶液の製造直後または開封直後からの経過時間をいう。この保存時点の数、即ち光学特性の計測回数は、被検溶液、試薬溶液および装置構成などに応じて、当業者であれば適宜選択することができる。試薬溶液の濃度および吸光度は、透過光強度および散乱光強度を計測することによって検知することができるが、どちらかは試薬溶液の光強度を計測することによって適宜選択すればよい。ただし、試薬溶液の濃度の絶対値がの個数および特性などに応じて適宜選択すればよい。ただし、試薬溶液の濃度が高くなる場合は、濃度を散乱光強度として計測した方が、確度が高くなる有利である。

【0026】また、前記濃度および吸光度は、時間と共に増加するものであっても、低下するものであってもよい。例えばスルホサリチル酸試薬溶液は、保存期間が延びるにしたがって濃度が増加する場合もあるが、組成および保存環境などが異なれば、析出物の沈殿現象などにより、保存期間が延びるにしたがって濃度が低下することもある。このようない場合においても、その組成および保存環境などに対する濃度の経時変化特性（例えば、後述する図7および8）をあらかじめ計測しておき、後述する工程において試薬溶液および混合液の濃度の関係を求めて、これに基づき、計測値の精度判定や、計測の有効無効を判定することができる。

【0027】即ち、本発明によれば、予想される保存環境のもとで、各試薬溶液の組成などに応じて試薬溶液およびそれを用いた混合液の濃度および光学特性などの経時変化特性をあらかじめ計測して把握することで、計測値の精度判定が、および計測の有効無効判定を実現でき、濃度計測の信頼性を向上させることができる。ただし、特定の保存環境下では、発酵温度、光の有無、振動および温度（特に開封後）などによって決定される。

【0028】2. 工程（2）  
つぎに、工程（2）において、前記保存時点における前記混合液の光学特性を計測して、前記混合液の光学特性の経時変化特性を求める。具体的には、各保存時点における試薬溶液を、開封直後または開封直後の被検溶液に混じ、得られた混合液の光学特性（例えば、透過光強度および散乱光強度など）を計測する。即ち、製造直後または開封直後から一定の保存時間を経過した試薬溶液を用い、被検溶液と混合して混合液を得、その光学特性を計測する。したがって、ここでいう混合液の光学特性の経時変化特性とは、混合液そのものの光学特性の経時変化特性ではなく、各保存時点における試薬溶液の光学特性に対応した混合液の光学特性を示すことになる。

【0029】そして、試薬溶液の保存期間と、各混合液の光学特性との関係を示す検量線を作成する。例えば、製造直後の試薬溶液を用いた混合液の光学特性を初期値である1とし、ある保存期間経過後の試薬溶液を用いた混合液の光学特性を指標として示すと便利である。この指標は、差および比のいずれで表してもよく、混合液の光学特性の経時変化特性を示すことになる。

【0030】具体的には、試薬溶液および混合液ともに、濃度が初期値に対して何倍にな

るか、即ち初期値との比で判定してもよく、初期値との差で判定してもよい。例えば、初期値が0.17Vの場合、混合液の散乱光強度、即ち光センサーの出力は母が初期値に比べて、一定の範囲（例えば、0.017V）における変化を許容範囲と規定すれば、試薬溶液の散乱光強度が初期値に対して約1.17倍以内に収まつていれば、この計測を有効と判定することができる（後述の図13および17参照）。これにより、計測の信頼性を確保することができる。同様に、試薬溶液の濃度も初期値との差、即ち散乱光強度の差で判定してもよい。

【0031】なお、混合液および試薬溶液の光学特性は、それぞれ同一の装置で計測しても別の装置で計測してもよい。ただし、同一の装置で計測すれば、計測装置間における計測値のばらつきの影響を受けることがなく有利である。また、試薬溶液および混合液について、1種の光学特性（例えば濃度）のみを計測すると、工程（1）および（2）において同一の計測系を利用できるため有利である。即ち、測定の場合は濃度計だけで計測でき、吸光度の場合は吸光度計だけで計測できるからである。特に、同一波長の光を用いて試薬溶液および混合液の濃度を計測する場合、用いる濃度計測装置の構成が簡単化できるため、極めて実用的である。もちろん、各吸光度を計測する場合でも、同一波長の光を用いて計測することは、同様に、装置コストの点から有利である。

【0032】3. 工程（3）  
そして、工程（3）として、前記試薬溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、前記試薬溶液および混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する。即ち、例えば、各保存時点における試薬溶液の光学特性、即ち試薬溶液の経時変化特性と、各保存時点における試薬溶液を用いた混合液の光学特性、即ち混合液の経時変化特性との関係を示す検量線を作成する。

【0033】4. 工程（4）  
最後に、工程（4）として、前記特性曲線に基づいて試薬溶液の光学特性を検査し、濃度計測値の精度を判定する。前記特定曲線があれば、ある溶液の濃度を計測する際に用いる試薬溶液の光学特性を求めるごとに、この試薬溶液が混合液の光学特性に及ぼす影響を予測することができる。そして、試薬溶液の保存環境（温度など）に応じ、前記特性曲線を作成する。即ち、例えば、各保存時点における試薬溶液の濃度計測値を用いて、濃度計測値の誤差範囲をあらかじめ設定してけば、試薬溶液の光学特性の経時変化特性に応じて、濃度計測値の信頼性を確保することができる。

【0034】本発明は、上記のように、試薬溶液の特性が変化した場合に、濃度計測の精度の低下を警告するのに有利である。この警告により、粗雑的の計測の信頼性が向上する。

【0035】本発明は、実施例1においては、図1および2に示す溶液濃度計測装置を用い、

て、本発明に係る方法を実施した。なお、光源1としては半導体レーザモジュールを用い、波長780nm、強度5.0mW、ビーム直径2.0mmの略平行光2を投射した。また、タンパク質濃度が実質的にゼロ(<0.1mg/dl)であると判定された尿にタンパク質を添加して、タンパク質濃度が0、2、5、15、30、60および100mg/dlのタンパク質溶液を調製した。次に、被検溶液1mlと試験溶液であるスルホサリチ酸試験液(硫酸ナトリウムの塩を2ヒドロキシ5-ースルホアセチル水溶液に溶解して得られる試験溶液)1mlとを混合して混合液とした。混合液においては、次第にタンパク質成分が凝聚し、混合液が混濁した。混り度合い、即ち濁度が安定してから、この混合液をサンプルセル3へ導入し、コンピューター6で光源1を動作させ、同時に光センサー4および5の出力信号をモニターした。混合液の濁度が大きくなると、透過光強度が低下し、散乱光強度が増加する。したがって、光センサー4および5の出力信号より、タンパク質濃度を計測することができた。

[0036] ここで、計測した透過光強度とタンパク質濃度との関係を図5に示し、散乱光強度とタンパク質濃度との関係を図6に示す。これらは、透過光強度または散乱光強度のタンパク質濃度への依存性を示すともいえる。これら図5および6は、濁度計測の際の検量線として使用できる。本検量線を作成した条件ならびに図1および2に示した計測系の設定では、混合前の被検溶液および試験溶液は実質的に透明である。即ち、混合せずに被検溶液または試験溶液を単独でサンプルセル3へ入れた際の透過光強度および散乱光強度(光センサー4および5の出力信号)は、純水の透過光強度および散乱光強度と同じであり、散乱光強度は実質的にゼロとみなせる。

[0037] 図5において、横軸はタンパク質濃度を、縦軸(知数表示)は透過光強度を示す。図5から、タンパク質濃度の増加に伴って濁度が増加するため、透過光強度、即ち光センサー4の出力信号が低下していることがわかる。各点をスムーズに結んで実線を得、直線的に変化している濁度1.5、3.0、6.0および10.0mg/dlの点を結んで点線を得た。図5に示したように、2および5mg/dlの濁度においては、透過光強度がこの点線から外れる場合がある。これは、タンパク質濃度が0mg/dlの場合と比べたときの透過光強度の変化量、即ち変化割合が全出力信号に比べて小さすぎ、ダイナミックレンジの関係で各種ノイズの影響を受けやすいからである。これらから、透過光強度から濁度を算出する場合には、各種ノイズの影響を防ぐために、1.5mg/dl以上の高濁度領域が望ましい。

[0038] 図6において、横軸はタンパク質濃度を、縦軸は散乱光強度を示す。図6から、タンパク質濃度の増加に伴って濁度が増加するため、散乱光強度、即ち光センサー5の出力信号が増加していることがわかる。各点をスムーズに結んで点線を得、直線的に変化している濁度0、2、5および15mg/dlの点を得た。この実線と点線から明らかのように、約1.5mg/dlの濁度までは、散乱光強度が濁度に比例している。しかし、この付近よ

り濁度が高くなるに従い、次第に傾きが低下している。

[0039] これは、濁度が高くなつて光が散乱する確率が高くなると、散乱光が発生した地点からサンプルセルの外まで伝搬する際に再び散乱する確率が高くなり、散乱光が光センサー5に到達する確率が低下するからである。したがって、散乱光強度から濁度を算出する場合において、直線性が確保できるのは低濁度領域(約1.5mg/dl以下)に限られる。これから、低濁度領域は散乱光強度より濁度を算出し、高濁度領域は透過光強度より濁度を算出することで、実質的に高精度に計測できる濁度範囲、即ちダイナミックレンジを拡大することができるところがわかった。具体的には、透過光強度、即ち光センサー4の出力信号が約0.4V以下の場合は、図5を検量線として濁度を算出し、散乱光強度、即ち光センサー5の出力信号が約0.2V以下の場合は、図6を検量線として濁度を算出するのが有利であることがわかった。

[0040] なお、ここで、光路長を長くすれば透過光強度の変化のみを計測することで、装置規模で高精度に計測できるが、高濁度領域においては透過光強度の絶対値が小さくなりノイズが大きくなるので、精度が低下する。さらに、光路長になると、装置規模が増大するという問題もある。本実施例では、低濁度域として約1.5mg/dl以下、高濁度域として約1.5mg/dl以上として、低濁度域では散乱光強度で、高濁度域では透過光強度に基づいて計測するとより高精度であると述べた。しかし、上記で述べた各低高濁度域の濁度範囲は、サンプルセル3の光路長や、散乱光7の検査溶浴中における伝播距離、および光学系の配線などによって異なるため、上記した数値に限定されたものではない。

[0041] 実際、透過光の光路長を1.0mmよりも長くすれば、透過光強度を計測することでも、濁度が1.5mg/dl以下以下の高濁度においては、光センサー4の出力信号が小さくなりずくに光路長を拡大すると、高濁度域においては、光センサー4の出力信号が小さくなりすぎ(約1.0V程度)、濁度を求めることが困難になる。さらに、光路長の拡大は、必然的に装置規模を拡大し、費用上好ましくない。要するに、上述のような方法によれば、装置構成や規模が一定の制約下にあることにおいて、散乱光および透過光双方を利用することで、計測濁度範囲即ちダイナミックレンジが拡大できる。つぎに、試験溶液の光学特性の経時変化特性を考慮して、本発明の方法を行った。

[0042] (1) 特定の保存環境下の各保存時点において試験溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程まで、上述と同様に、スルホサリチル酸試験液(硫酸ナトリウムの塩を2ヒドロキシ5-ースルホアセチル水溶液)を溶解して得られる試験溶液(硫酸ナトリウムの塩を2ヒドロキシ5-ースルホアセチル水溶液)に溶解して得られる試験溶液のサンプルセル3に試験溶液のみを入れ、ついで、図1および2に示した溶液濃度計測装置のサンプルセル3に試験溶液のみを入れ、濁度を計測した。このとき、光センサー5の出力信号を、図5および6に示す検量線を作成したときの信号の1000倍に拡大(增幅)してコンピューター6で検測した。そして、試験溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、試験溶液の濁度を21回計測した。

【0043】その結果を図7に示す。図7において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後からの経過日数）である。また、縦軸は調製直後の散乱光強度（光センサー5の出力信号）を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示している。即ち、初期値を1として、その後の散乱光強度を相対値として各点を実線でスムーズに結んだ。図7において、●は約0℃で保存した試験溶液、■は約4℃で保存した試験溶液、×は約8℃で保存した試験溶液を用いた場合を示している。ただし、いずれの場合も、濃度を計測する際には、屈度を全屈（約20℃）に戻した。

【0044】(2) 各保存時点における混合液の光学特性を計測し、混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程また、これと同時に、前記試験溶液を用い、図6に示す検査線を作成したときと同じ条件および設定で、タンパク質濃度が1.5mg/dlの被検溶液の散乱光強度（光センサー5の出力信号）を計測した。即ち、試験溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、この試験溶液を前記被検溶液と混合し、混合液の濃度、即ち散乱光強度を計測した。ただし、被検溶液は各計測の直前に調製したので、被検溶液そのものの特性変化は考慮しなかった。

【0045】この結果を図8に示す。図8において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後からの経過日数）である。縦軸は調製直後の試験溶液を用いて計測した混合液の散乱光強度（光センサー5の出力信号）を初期値としたときの、各保存時点の試験溶液を用いた混合液の散乱光強度を示している。即ち、散乱光強度を、初期値を1として相対値で示しており、各点を実線でスムーズに結んだ。図8において、●は約0℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度、■は約8℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度、×は約4℃で保存した試験溶液を用いた混合液の濃度を示す。いずれの場合も、濃度を計測する際には、屈度を全屈（約20℃）に戻した。

【0046】図7から明らかなように、保存期間が延びるに従い、試験溶液の濃度が増加している。例えば、●で示す約0℃で保存している試験溶液の散乱光強度は、200日経過時点では初期値の約1.18倍、600日経過時点では初期値の約1.65倍になる。また、図9から明らかなように、保存期間が延びるに従い、被検溶液と前記試験溶液の混合液の濃度が低下する。例えば、●で示す約0℃で保存している試験溶液を用いた混合液の濃度は、200日経過時点では初期値の約0.9倍、600日経過時点では初期値の約0.74倍になっている。

【0047】(3) 試験溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、試験溶液の光学特性の変化に対する混合液の光学特性の変化をまわす特性曲線を作成する工程ここで、試験溶液の濃度と、試験溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を図9に示す。図9は、同日に計測した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度を示した図で、●は約0℃で保存した試験溶液の濃度とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係、■は約4℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係、×は約8℃で保存した試験溶液とこの試験溶液を用いた混合液の濃度との関係を示している。

【0048】(4) 試験溶液の光学特性を計測して得られる計測値および特性曲線に基づいて、試験溶液の特性を検査し、特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程図9から明らかのように、本実施例における条件では、試験溶液の濃度が増加すると、混合液の濃度が低下する。したがって、試験溶液の濃度が高くなると、混合液の濃度、即ち散乱光強度および/または散乱光強度の計測値から、図5および6を検査線として用いてタンパク質の濃度を算出する際の誤差が大きくなり、計測値の精度が低くなることがわかる。逆に、試験溶液の濃度が低いと、計測値の精度が高くなることがわかる。

【0049】また、計測された時点における試験溶液の濃度から、混合液の濃度が初期値に比べて何倍になっているかを、各試験溶液の保存環境に応じて、予測することができる。したがって、試験溶液が予測される保存環境下にあるとき、混合液に対する計測値の精度の許容範囲を規定することにより、許容される試験溶液の濃度の範囲を規定することができる。即ち、試験溶液の保存温度範囲を規定することができる場合、試験溶液の測定範囲で許容範囲にあることになり、精度を確保できる。また、試験溶液の濃度が規定範囲内にあるときは混合液に対する計測は有効と判定される。また、試験溶液の濃度が規定範囲外にあるときは無効と判定する。この有効、無効の判定により、計測値の精度を許容範囲に収めることができ、計測の信頼性を確保することができる。

【0050】ここで、試験溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を1.0%以内（混合液の濃度が初期値の約0.9倍までに収まる範囲）とする。図9の●より、試験溶液の濃度は初期値に比べて約1.19倍以内に収まっている。この計測を有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。また、試験溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を2.0%以内（混合液の濃度が初期値の約0.8倍までに収まる範囲）とする。この場合、図9の●より、試験溶液の濃度は初期値に比べて約1.45倍以内に収まっている。これにより、計測の信頼性を確保することができる。

【0051】また、試験溶液の保存温度がおよそ4～8℃である場合は、計測値の精度の許容範囲を1.0%以内とすると、図9の■より、試験溶液の濃度は初期値に比べて約1.23倍以内に収まっている。この計測を有効と判定できる。このように、試験溶液の保存環境に応じて、試験溶液の濃度の規定値を設定する。ここで、予想される保存環境で、最も混合液の濃度変化が大きい特性曲線（図9の●）で示された特性曲線）で試験溶液の濃度範囲を規定すると、混合液濃度の計測値の精度を充分に確保することができる。

【0052】《実施例2》図3および4に示す浴液濃度計測装置を用い、光源8として放長6.80nm、強度15.0mW、ビーム直径2.0mmの平行光9を投射する半導体レーザモジュールを用いた。まず、アルブミン濃度が実質的にゼロ(<0.01mg/dl)であると判定された尿にアルブミンを添加して、アルブミン濃度が0.0、0.2、0.5、1.5、3.0、6.0および10.0mg/dlの被検溶液を調製した。そして、コンピューター1の指示によりビッカース1.5から1mの被検溶液をサンプルセル10へ導入する。

入した。そして、コンピューター 1.6 が光源 8 を動作させ、同時に光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号のモニターを開始した。

1.0.5.3.1 に、コンピューター 1.6 がビーチタ 1.4 を制御し、注入口 1.3 を通じて 1 m<sup>3</sup> の試験溶液（抗ヒトアルブミンウサギ血清より抗体成分を構成して得られた試験溶液）をサンプルセル 1.0 へ注入して被検溶液と混合した。試験溶液が混合されると、アルブミン（抗原）と抗体により抗原抗体複合物が生成され、被検溶液が濁り、透過光強度が低下し、散乱光強度が増加した。この試験溶液の混合後の光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号の変化を解析することで、アルブミン濃度を計測する。

1.0.5.4.1 アルブミン濃度が 0.2 mg/dl の被検溶液を用いたときの透過光強度および散乱光強度、即ち光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号を、それぞれ図 1.0 および 1.1 に示す。同様に、アルブミン濃度が 1.5 mg/dl の被検溶液を用いたときの光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号を図 1.2 および 1.3 に示し、アルブミン濃度が 1.0 mg/dl の被検溶液を用いたときの光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号を図 1.4 および 1.5 に示す。これらの図 1.0 ～ 1.5において、横軸は試験溶液混合後の経過時間（秒）を示し、マイナスは混合前の時間を示しており、混合後 6.0 秒から混合後 3.0 秒までの透過光強度または散乱光強度の変化を示している。

1.0.5.5.1 これらの図から、透過光強度、即ち光センサー 1.1 の出力信号は、アルブミンの濃度に応じて低下していることがわかる。また、これらの図から、散乱光強度、即ち光センサー 1.2 の出力信号は、アルブミンの濃度に応じて増加していることがわかる。抗体複合物が生成され散乱光強度が増加することで、増加していることがわかる。

1.0.5.6.1 このような、透過光強度とアルブミン濃度との関係、および散乱光強度とアルブミン濃度との関係をそれぞれ図 1.6 および 1.7 に示す。図 1.6においては、試験溶液混合前の、混合後 3.0 秒経過時の透過光強度の比を横軸に示した。図 1.7においては、試験溶液混合時（0 秒）の散乱光強度と、混合後 3.0 秒経過時の散乱光強度の差を横軸に示した。これらは、透過光強度の検量線として使用できる。ここで計測した被検溶液および試験溶液は、図 3 および 4 に示した装置を用いて図 1.0 ～ 1.5 の検査を実施した条件である限りは、純水と同程度の透明であった。即ち、試験溶液混合前の、被検溶液の透過光強度および散乱光強度（光センサー 1.1 および 1.2 の出力信号）は、純水の透過光強度および散乱光強度とほぼ同じであった。また、試験溶液のみをサンプルセル 1.0 に入れた場合の透過光強度および散乱光強度も、同様に純水と同じであった。

1.0.5.7.1 図 1.6において、横軸はアルブミン濃度を、縦軸は透過光強度の比を示す。各点をスムーズに結び実線を得、直線的に変化している濃度 0.0, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5 mg/dl において、横軸はアルブミン濃度を、縦軸は散乱光強度の変化量を示す。各点をスムーズに結び実線を得、直線的に変化している濃度 0.0, 0.2, 0.5, および 1.5 mg/dl の点を直線状に結んで点線を得た。この実線と点線から明らかのように、濃度が約 1.5 mg/dl までは、散乱光強度は濃度に比例しているが、この付近より濃度が高くなるにつれて傾きが低下している。

1.0.5.9.1 これは、濃度が高くなつて光が散乱する距離が高くなると、散乱光が発生した地点からサンプルセルの外まで伝搬する際に、再び散乱される距離も高くなり、散乱光が光センサー 1.2 に到達する距離が低下するからである。したがつて、散乱光強度の変化から濃度を算出する場合において、直線性が確保できるのは低濃度領域（約 1.5 mg/dl 以下）に限られる。これらから、低濃度領域は散乱光強度の変化より濃度を算出し、高濃度領域は透過光強度の変化より濃度を算出することで、実質的に高濃度で計測できる濃度範囲を拡大することができる。具体的には、透過光強度の変化の比が 0.7 以下の場合、図 1.6 を検量線として濃度を算出し、散乱光強度が約 0.2 V 以下の場合、図 1.7 を検量線として濃度を算出する。次に、本発明に係る方法においては、以下のように試験溶液そのものの光学特性を計測し、この計測値を用いて、検度計測値の精度を判定した。

1.0.6.0.1 (1) 特定の保存環境下の各保存時点において試験溶液の光学特性の経時変化特性を求める工程まで、上述と同様に、抗体試験溶液を調製した。ついで、図 3 および 4 に示した溶液検度計測装置のサンプルセル 1.0 に試験溶液のみを 2.0 ml を入れ、濃度を計測した。このとき、光センサー 1.2 の出力信号を、図 1.1, 1.3 および 1.5 に示す後級を作成したときの信号の 1.00 倍に加大（増幅）してコンピューター 1.6 で観測した。そして、試験溶液を調製した直後から、3.0 日ごとに 6.00 日まで、試験溶液の濃度を計測

1.0.6.1】その結果を図 1.8 に示す。図 1.8において、横軸は試験溶液の保存期間（調製直後の経過日数）である。また、縦軸は調製直後の散乱光強度（光センサー 1.2 の出力信号）を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示している。即ち、初期値を 1 として、その後の散乱光強度を指數で示しており、各点を実線でスムーズに結んだ。図 1.8において、●は約 5.0°C で保存した試験溶液、■は約 4.5°C で保存した試験溶液、×は約 4.0°C で保存した試験溶液を用いた場合を示している。ただし、いずれの場合も、温度を計測する際には、温度を室温（約 20°C）に保った。

[0062] (2) 各保存時点における混合液の光学特性を計測し、混合液の光学特性の経時変化特性を求める工程また、これと同時に、前記試薬溶液を用い、図1-1および1-7に示す検査曲線を作成したときと同じ条件および設定で、アルブミン濃度が1.5 mg/dlの検査溶液の散乱光強度(光センサー1-2の出力信号の変化量)を計測した。即ち、試薬溶液を調製した直後から、30日ごとに600日まで、上記したようにビベッタ1-4により試薬溶液をサンプルセル1-0に注入して被検溶液と混合し、混合液の濃度、即ち散乱光強度を計測した。ただし、被検溶液は、各計測の直前に調製したので、被検溶液そのもの特性変化は考慮しなかった。

[0063] この結果を図1-9に示す。図1-9において、横軸は試薬溶液の保存期間(調製直後からの経過日数)である。縦軸は、保存後の試薬溶液を用いた混合液の散乱光強度と調製直後の試薬溶液を用いた混合液の散乱光強度との比を示す。即ち、縦軸は調製直後の試薬溶液を用いた混合液の散乱光強度(光センサー5の出力信号)を初期値とした場合の、各時点の散乱光強度を示しており、初期値1として指数で示している。そして、各時点の散乱光強度を示しており、初期値1として初期値は約6.0で保存した試薬溶液を用いた混合液の濃度、■は約4.5℃で保存した試薬溶液を用いた混合液の濃度、×は約4.0℃で保存した試薬溶液を用いた混合液の濃度を示す。いずれの場合も、濃度を計測する際には、濃度を全量(約2.0℃)に戻した。

[0064] 図1-8から明らかのように、保存期間が延びるにつれて、試薬溶液の濃度が増加している。例えば、●は示す約5.0℃で保存している試薬溶液の散乱光強度は、300日経過時点での初期値の約1.1倍、600日経過時点では初期値の約1.22倍になつている。また、図1-9から明らかのように、保存期間が延びるにつれて、被検溶液と当該抗体試薬溶液の混合液の濃度が低下する。例えば、●で示す約5.0℃で保存している試薬溶液を用いた混合液の濃度は、300日経過時点での初期値の約0.94倍、600日経過時点での初期値の約0.88倍になつている。

[0065] (3) 試薬溶液および混合液の光学特性の経時変化特性に基づいて、試薬溶液の光学特性の変化に対する混合液の光学特性の変化を表わす特性曲線を作成する工程ここで、試薬溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を表す特性曲線を図2-0に示す。図2-0は、同時に計測した試薬溶液とこの試薬溶液を用いた混合液の濃度を示した図で、●は約5.0℃で保存した試薬溶液とこの試薬溶液を用いた混合液の濃度との関係、■は約4.5℃で保存した試薬溶液とこの試薬溶液を用いた混合液の濃度との関係を示している。

[0066] (4) 試薬溶液の光学特性を計測して得られる計測値および特性曲線に基づいて、試薬溶液の特性を検査し、特定成分の濃度計測値の精度を判定する工程この図2-0から明らかのように、本実施例における条件では、試薬溶液の濃度が増加すると、混合液の濃度が低下する。したがって、試薬溶液の濃度が高くなると、混合液の濃度、即ち透過光

强度の比および/または散乱光強度の差から、図1-6および1-7を検査値として用いてアルブミンの濃度を算出する際の誤差が大きくなり、計測値の精度が低くなることがわかる。

逆に、混合液の濃度が低いと、計測値の精度が高くなることがわかる。

[0067] なお、図2-0と図7を比べると明らかだが、本実施例の場合は、試薬溶液の保存環境(保存温度)の違いによる、試薬溶液の濃度と混合液の濃度との関係を示す特性曲線の違いは実質的に観測されないが、計測された時点における試薬溶液の濃度から、混合液の濃度が初期値に比べて何倍になつているかを予測することができる。したがって、試薬溶液が予測される保存環境下にあるとき、混合液に対する計測値の精度の許容範囲を規定することにより、許容される試薬溶液の濃度の範囲を規定することができる。即ち、試薬溶液の保存温度範囲が規定することができる場合、試薬溶液の吸光度計測値が規定範囲にあれば、混合液の濃度計測値も許容範囲にあることになり、精度を確保できる。また、試薬溶液の濃度が規定範囲内にあるときは混合液に対する計測は有効と判定し、この規定範囲外にあるときは無効と判定する。この有効、無効の判定により、計測値の精度を許容範囲に收めることができ、計測の信頼性を確保することができる。

[0068] ここで、試薬溶液の保存温度範囲がおよそ40～50℃である場合、計測値の精度の許容範囲を5%以内(混合液の濃度が初期値の約0.95倍までに收まる範囲)とすると、図2-0の●、■および×により、試薬溶液の濃度は初期値に比べて約1.08倍以内に收まつていれば、この計測値は有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。また、試薬溶液の保存温度範囲がおよそ0～8℃である場合、計測値の精度の許容範囲を10%以内(混合液の濃度が初期値の約0.9倍までに收まる範囲)とすると、図2-0の●、■および×により、試薬溶液の濃度は初期値に比べて約1.17倍以内に收まつていれば、この計測値は有効と判定できる。これにより、計測の信頼性を確保することができる。

[0069] 本実施例の場合、試薬溶液の保存温度が40～50℃にある限りは、試薬溶液の保存環境にかかわらず、試薬溶液の濃度の規定値を設定すること、計測値の精度を許容範囲に收めることができる。

[0070] 『実施例3』本実施例においては、図1-1および2に示す溶液濃度計測装置を用いて、透過光強度によりタンパク質濃度を計測した。また、試薬溶液としてビウレット試薬(酒石酸カリウムナトリウムと硫酸錫を水酸化ナトリウム溶液に溶解して得られる試薬)を用い、図1-1および2で示す溶液濃度計測装置を用いてこの試薬溶液の吸光度を、透過光強度、即ち光センサ4の出力信号より算出した。この吸光度は、波長=780 nmに対する吸光度とした。そして、実施例1と同様のタンパク質を含む尿(被検溶液)を調製し、上記試薬溶液と混合して、混合液を得た。この混合液について、通常の分光器を用いて、波長=546 nmに対する吸光度を計測した。ここでは、光路長が10 mmの通常の角型サンプルセルを用いた。この波長=546 nmに対する吸光度より、タンパク質を算出した。

10071] 上記試薬溶液の調査直後の吸光度は、波長780nmに対して約0.35(透過率では約4.5%、光路長=1.0mm)であった。この状態の試薬溶液を被検溶液と混合して、混合液の吸光度を計測し、図21に示す検量線を作成した。図21において、横軸は尿中のタンパク質濃度を示し、縦軸は混合液の吸光度を示す。この検量線を用いてタンパク質濃度を算出することができる。

10072] 大気中と同程度の変化を換して、-10~40℃の温度で24時間周期で変化する恒温槽内に前記試薬溶液を保存した。200日經過ると、吸光度は約0.4(透過率では約4.0%、光路長=1.0mm)になった。図21の検量線を作成したときと同じ条件で、前記試薬溶液を被検溶液と混合して混合液を作成し、この混合液の吸光度を計測する。計測値が図21の検量線から大きく外れる場合があった。さらには、計測値の再現性も悪かった。例えば、タンパク質濃度=1.00mg/dlの場合の吸光度は、図21では約0.08だが、前記試薬溶液を用いた混合液では、吸光度が0.1以上示すものもあった。しかも、その吸光度は、計測毎の違いも大きく再現性が悪かった。

10073] 上記から明らかのように、試薬溶液の780nmに対する吸光度が増加するごとに、その計測精度が低下した。したがって、実験例1および2と同様に、試薬溶液の特性(ここでは吸光度)を計測して、この計測値と、試薬溶液を用いた計測の精度を判定することができる。そして、例えば試薬溶液の780nmに対する吸光度が、0.4以上の場合は、この試薬溶液を用いた計測を無効と判定することで、計測の信頼性を確保することができる。

10074] また、本実施例のように、試薬溶液および混合液の光学特性の経時変化特性の全体像が不明確な場合は、試薬溶液の光学特性の変化を検出した時点で、この試薬溶液を用いた計測を無効と判定することで、計測の信頼性をより確実に確保することができる。以上のように、本実施例によれば、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に、試薬溶液の光学特性も計測し、この計測値から特定成分の濃度計測値の精度を判定し、この判定結果から計測の有効無効判定ができる、計測の信頼性を確保できる。

10075] 【実例の効果】上記したように、本発明は、試薬溶液の光学特性が変化した場合、これを用いた混合液の光学特性も変化するという現象に基づく。同時に、この試薬溶液の光学特性の変化、混合液の光学特性の変化との関係(特性曲線に相当)を把握して、これから試薬溶液の光学特性を計測することで、混合液の光学特性計測の精度が判定できるという知見に基づく。また、条件によつては、試薬溶液の光学特性が変化しなければ、混合溶液の光学特性も変化しない。従つて、試薬溶液の光学変化の変化を検知できた時点で、混合溶液の光学特性に変化があり、精度低下の可能性があると判定できる。

10076] 10076] 以上のように、本発明によれば、被検溶液中の特定成分の濃度を計測する際に、試薬溶液の光学特性を計測し、この計測値から特定成分の濃度計測値の精度判定および計測の有効無効判定をすることができます。そして、簡便かつ容易に、溶液濃度計測の信頼

性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る方法を実施することができる光学系および計測系を含む溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図である。

【図2】図1に示す溶液濃度計測装置の光学系のみの概略上面図である。  
【図3】本発明に係る方法を実施することができる光学系および計測系を含む別のある溶液濃度計測装置の部分断面概略側面図である。

【図4】図3に示す溶液濃度計測装置の光学系のみの概略上面図である。

【図5】透過光強度とタンパク質濃度との関係を示す検量線である。

【図6】散乱光強度とタンパク質濃度との関係を示す検量線である。

【図7】試薬溶液の保存期間と、試薬溶液の散乱光強度との関係を示す検量線である。

【図8】試薬溶液の保存期間と、各保存時点の試薬溶液を用いた混合液の散乱光強度との関係を示す検量線である。

【図9】試薬溶液の濃度と、試薬溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を示す特性曲線である。  
【図10】試薬溶液混入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図11】試薬溶液混入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図12】試薬溶液混入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図13】試薬溶液混入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図14】試薬溶液混入後の経過期間と、透過光強度との関係を示すグラフである。

【図15】試薬溶液混入後の経過期間と、散乱光強度との関係を示すグラフである。

【図16】透過光強度とアルブミン濃度との関係を示すグラフである。

【図17】散乱光強度とアルブミン濃度との関係を示すグラフである。

【図18】試薬溶液の保存期間と、各保存時点の試薬溶液の散乱光強度との関係を示す検量線である。

【図19】試薬溶液の保存期間と、各保存時点の試薬溶液を用いた混合液の散乱光強度との関係を示す検量線である。

【図20】試薬溶液の濃度と、試薬溶液および被検溶液を含む混合液の濃度との関係を示す特性曲線である。

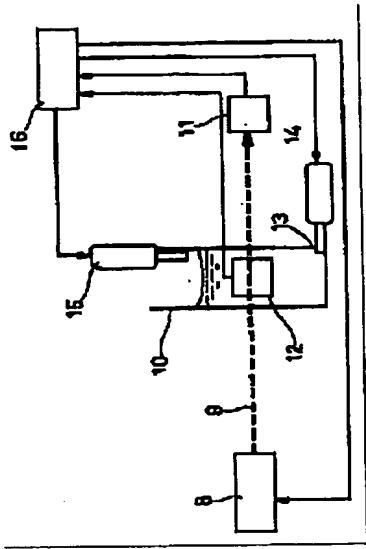
【図21】尿のタンパク質濃度と、混合液の吸光度との関係を示す検量線である。

【符号の説明】

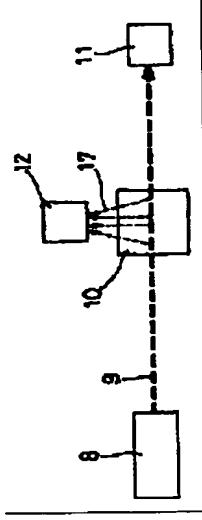
- 1、8 光源
- 2、9 隅平行光
- 3、10 サンブルセル
- 4、11 光センサー
- 5、12 光センサー

6、16 コンピューター  
7、17 散乱光

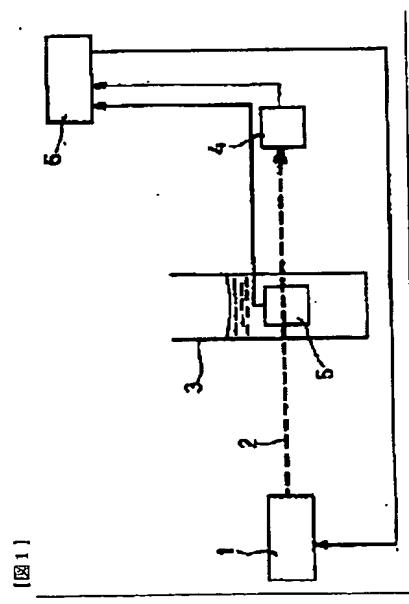
[図3]



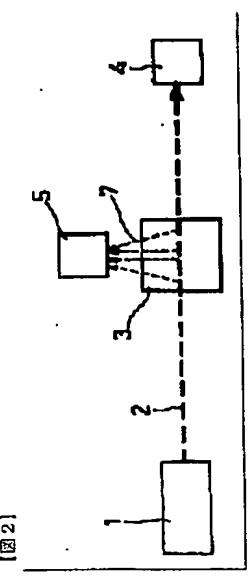
[図4]



22

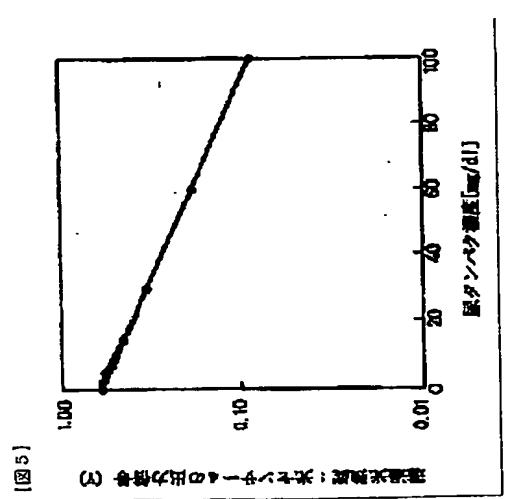


[図1]

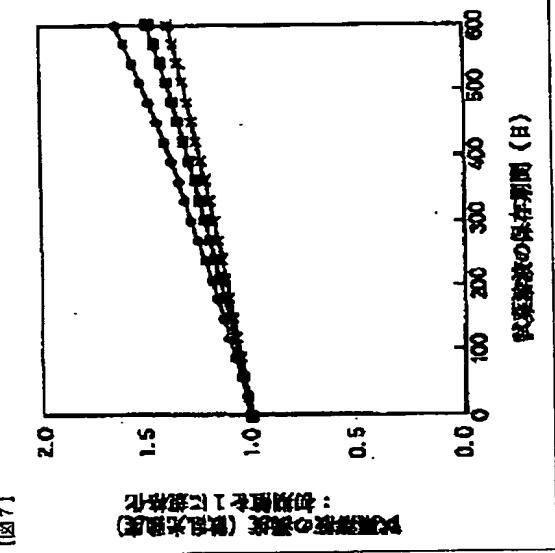


[図2]

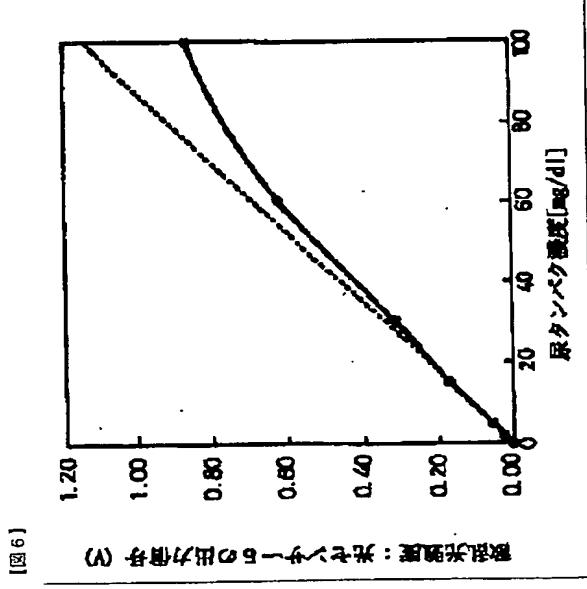
21



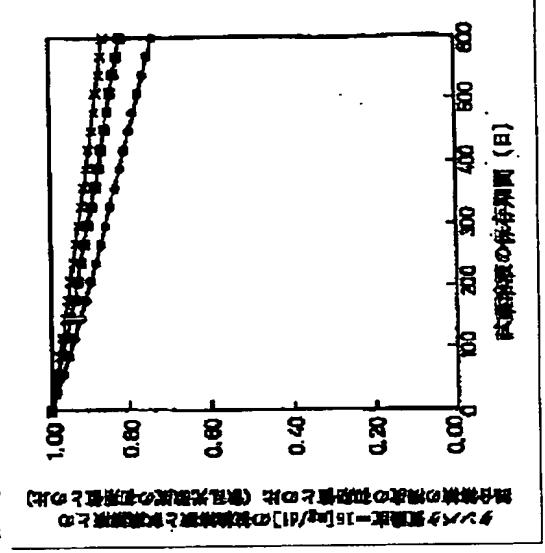
[図5]



[図7]

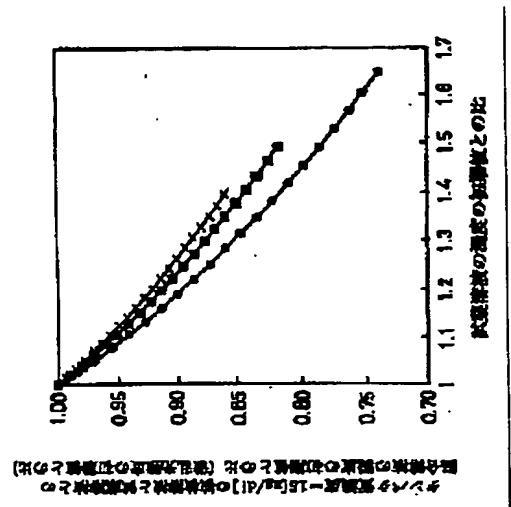


[図6]



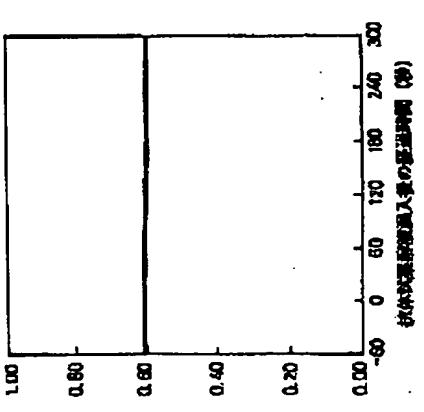
[図8]

[図9]



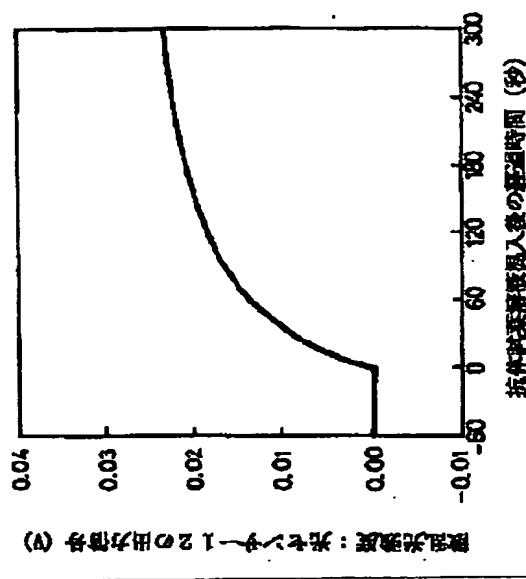
測定値の真値に対する比 (y)-15度/11度の測定値と測定値との比 (x)

[図10]



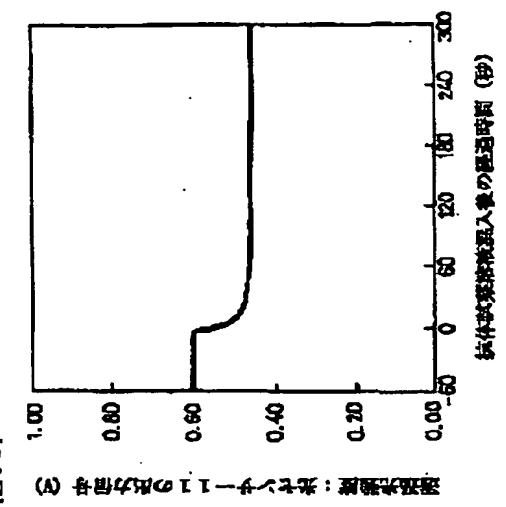
測定値の真値に対する比 (y)-11度/11度の測定値と測定値との比 (x)

[図11]

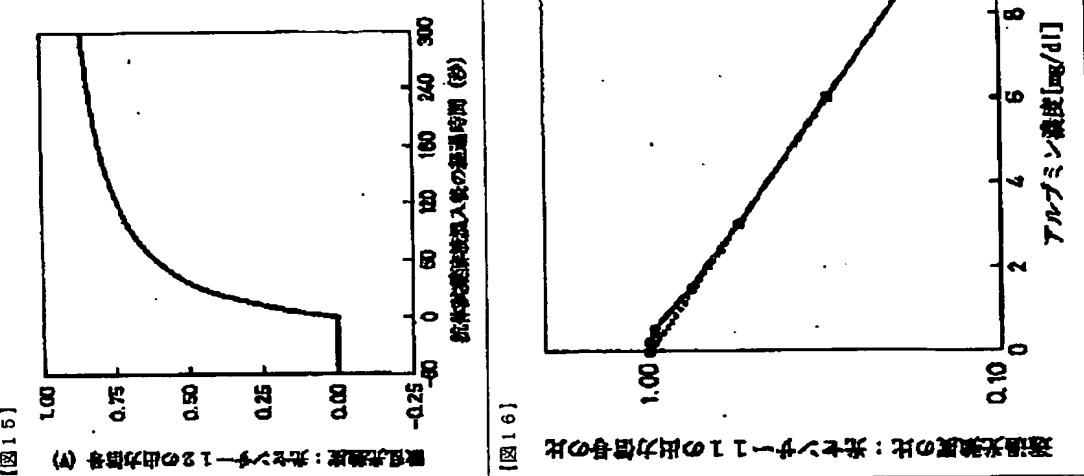
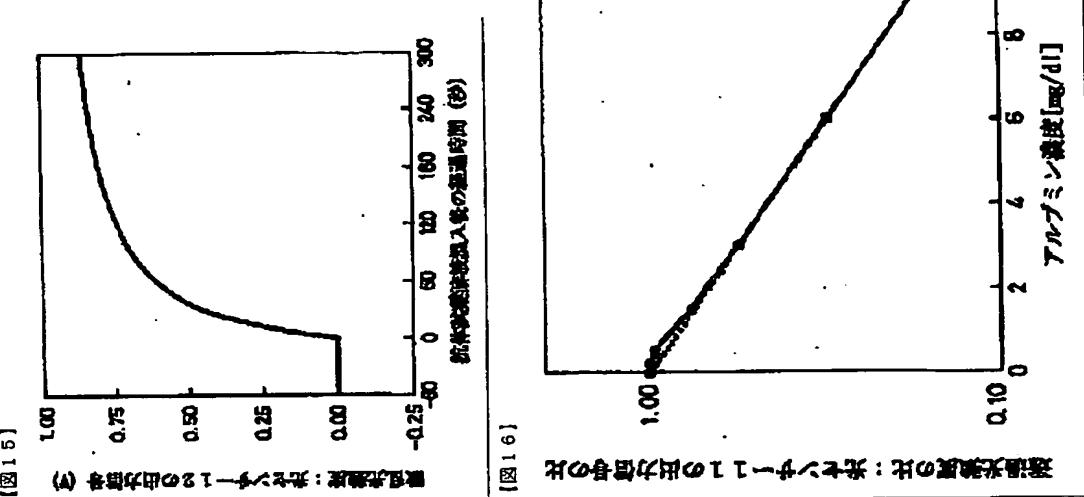
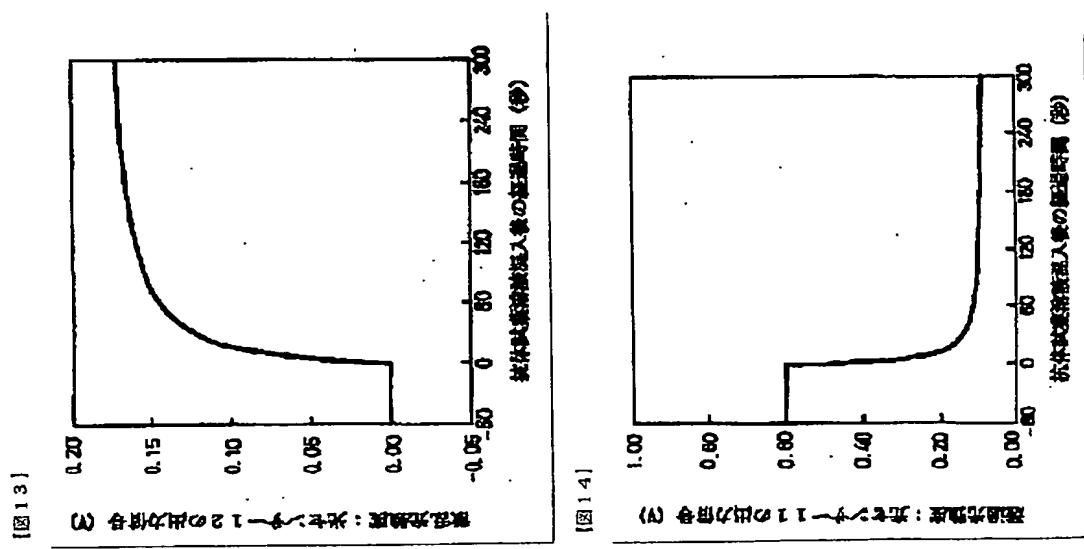


測定値の真値に対する比 (y)-12度/12度の測定値と測定値との比 (x)

[図12]



測定値の真値に対する比 (y)-11度/12度の測定値と測定値との比 (x)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**